

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/18

A61P 13/02

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00806015.0

D1

[43] 公开日 2002 年 4 月 24 日

[11] 公开号 CN 1346268A

[22] 申请日 2000.6.7 [21] 申请号 00806015.0

[30] 优先权

[32] 1999.8.9 [33] JP [31] 225052/99

[86] 国际申请 PCT/JP00/03691 2000.6.7

[87] 国际公布 WO01/10436 日 2001.2.15

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.8

[71] 申请人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 下山满 渡边毅 古馆直典

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 下部尿路症治疗用医药组合物

[57] 摘要

本发明涉及以坦洛新或其制药学上允许的盐为有效组分的下部尿路症治疗用医药组合物。

ISSN 1000-8-4274

知识产权出版社出版

01.10.08

## 权 利 要 求 书

---

1. 下部尿路症治疗用医药组合物，其特征在于，以坦洛新或其制药学上允许的盐为有效组分。
- 5      2. 如权利要求 1 所述的下部尿路症治疗用医药组合物，其中，含有盐酸坦洛新。
3. 坦洛新或其制药学上允许的盐在下部尿路症治疗剂的制备上的使用。
4. 下部尿路症的治疗方法，其特征在于，给患者服用治疗有效量的坦洛新或其制药学上允许的盐。

# 说明书

## 下部尿路症治疗用医药组合物

### 5 技术领域

本发明涉及医药，特别涉及下部尿路症治疗剂。

### 背景技术

10 排尿机能和被称为下部尿路的膀胱及尿道有关，它受交感神经、副交感神经、躯体神经(阴部神经)这3种神经的支配(临床和研究，71(5):1180,1994年)。

会导致排尿障碍的疾病多种多样，长期以来被大致分为尿道器质性闭塞和排尿支配神经异常这2类(BRAIN NURSING, Vol. 15, No.1, p94-93, 1999)。

15 1)尿道器质性闭塞包括以前列腺肥大为首的尿道狭窄、尿道结石和肿瘤等。器质性障碍虽然能够通过泌尿系统外科手术治愈闭塞，但由于存在手术的危险性和术后后遗症等，所以还是希望采取药物治疗。

因前列腺肥大症而出现的排尿障碍是一种男性疾病，因肥大前列腺的压迫而导致的尿道狭窄(器质性闭塞)，以及因肥大前列腺中 $\alpha_1$ 受体的增加而出现的前列腺平滑肌的过度收缩(功能性闭塞)都引发了排尿障碍(临床科学，20 33(12):1542,1997年)。以前采用植物·动物萃取制剂和抗雄激素制剂作为治疗药物，但植物·动物组分的萃取制剂不仅有效性较低，而且无科学根据。抗雄激素制剂的效果显现较慢，有效性较低，而且存在引发阳痿等性功能障碍的副作用。其后开发了阻断增加的前列腺 $\alpha_1$ 受体、使尿道内压下降的坦洛新(tamsulosin)等 $\alpha$ 肾上腺素受体阻断剂，它作为具备较高有效性和安全性的药物制剂被广泛使用。25

2)因排尿神经支配异常而导致的排尿障碍是指被总称为神经性膀胱的因控制尿道运动的交感神经和控制膀胱运动的副交感神经等的失调而出现的排尿异常，男性女性都会发生这种障碍。会导致神经性膀胱的主要疾病包括脑血管障碍、帕金森病和脑肿瘤等脑障碍，脊髓损伤·脊柱裂、后纵韧带骨化症、30 HAM、脊髓栓系综合征等脊髓障碍，糖尿病·骨盆腔内手术·腰部椎管狭窄症等外周神经障碍，其他多发性硬化症和脊髓小脑变性症(标准泌尿器科学，第5

版，1998 年发行)。

作为其治疗药物，尝试使用了以松弛膀胱为目的的抗胆碱药，以增强膀胱收缩力为目的的胆碱激动药，以使尿道内压下降为目的的  $\alpha$  受体阻断剂。本申请人在临床上确认坦洛新或其盐对神经性膀胱的治疗有效  
5 (PCT/JP99/03343)。

另一方面，最近将男性和女性下部尿路的明确的器质性障碍或神经异常以外的排尿障碍称为 3) 下部尿路症，除了 1) 尿道的器质性闭塞，2) 排尿支配神经的异常之外，还分出了新的第三类排尿障碍病症。会引发这种排尿障碍的疾病包括排尿困难症、膀胱颈硬化症、膀胱颈闭塞症、尿道综合征、逼尿肌一括  
10 约肌协同障碍、膀胱不稳定、慢性前列腺炎、慢性膀胱炎、前列腺疼痛、Hinman 综合征、福勒综合征、心理性排尿障碍、药物性排尿障碍、因年龄关系而引起的排尿障碍等，也包括女性的排尿障碍。目前其发病机理还不十分明确，也没有有效的治疗方法。

目前，在日本和欧美的临床上还没有找到作为上述第 3 种排尿障碍症的下  
15 部尿路症的有效治疗药物，因此，希望开发出该下部尿路症的治疗药物。

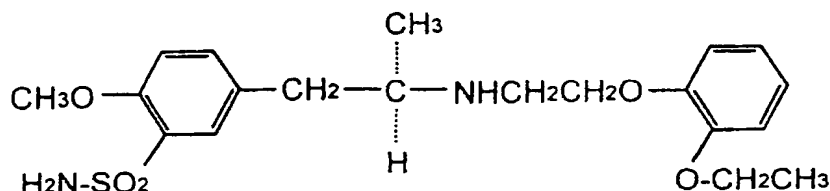
#### 发明的揭示

在上述背景下，本发明者发现坦洛新或其盐对作为第 3 种排尿障碍的下部  
20 尿路症的治疗有效。

即，本发明涉及以坦洛新或其制药学上允许的盐为有效组分下部尿路症  
治疗用医药组合物。

此外，本发明涉及坦洛新或其制药学上允许的盐在制备上述下部尿路症治  
疗剂上的使用。本发明还涉及包括给患者服用治疗有效量的坦洛新或其制药学  
上允许的盐的方法在内的下部尿路症的治疗方法。

25 坦洛新的化学名为 (R) (—) - 5 - [2 - [[2 - (o - 乙氧基苯氧基) 乙基] 氨基  
基] 丙基] - 2 - 甲氧基苯磺酰胺，由以下结构式表示。该化合物和其制药学上  
允许的盐一起最早在日本专利公开公报昭 56 - 110665 号被揭示。



坦洛新或其制药学上允许的盐具有肾上腺素  $\alpha_{1A}$  受体阻断作用，尤其是其盐酸盐(盐酸坦洛新)在尿道和前列腺部位具有  $\alpha_1$  受体阻断作用，能够使尿道内压曲线的前列腺部位的压力下降，作为能够改善随前列腺肥大而出现的排尿障碍的药物被广泛使用。

5 但是，以前没有该化合物对发病机理不同的下部尿路症具有有效治疗作用的报道，本发明者在临床上最早确认盐酸坦洛新对下部尿路症的治疗有效。

以下，对本发明进行更为详细的说明。

本发明中的下部尿路病症是指随着男性及女性的下部尿路功能性闭塞而出现的排尿障碍症状，不包括支配下部尿路的神经障碍和尿道器质性障碍导致的疾病，也包括女性下部尿路病症。图 1 表示下部尿路症的排尿障碍的病症分类情况。

下部尿路症的治疗剂是指治疗下部尿路症的药物制剂及/或改善下部尿路症的症状的药物制剂。下部尿路症治疗用医药组合物是指包含治疗下部尿路症及/或改善下部尿路症的症状的有效组分和制药学上允许的载体的医药组合  
15 物。

按照日本专利公开公报昭 56-110665 号及日本专利公开公报昭 62-114952 号记载的制备方法，或以此为标准能够容易地制得坦洛新及其制药学上允许的盐。

坦洛新能够与较广范围内的无机及有机酸或碱形成制药学上允许的酸及  
20 碱加成盐。这些盐成为了本发明的一部分。例如，和盐酸、硫酸和磷酸等无机酸形成的盐，和富马酸、苹果酸、柠檬酸、琥珀酸等有机酸形成的盐，和钠、钾等碱金属形成的盐，和钙、镁等碱土金属形成的盐等。本发明中最好的是盐酸盐。这些盐可通过常规方法制得。

按照常规方法，采用适合于经口或非经口给药的有机或无机载体、赋形剂  
25 或其他添加剂，能够制得作为本发明的药物制剂的经口固形制剂、经口服液状制剂或注射剂。较好的是患者自己能够服用且便于保存及运输的经口固形制剂，具体包括片剂、散剂、颗粒剂、微粒剂、胶囊剂和丸剂等。

上述固形制剂中的活性物质可与至少 1 种惰性稀释剂，例如，乳糖、甘露醇、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅铝酸镁混合。根据常规  
30 方法，组合物中还可包含除了惰性稀释剂之外的添加剂，例如，羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等粘合剂，硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、淀粉、滑石粉

等润滑剂，纤维素乙醇酸钙等崩解剂，乳糖等稳定剂，谷氨酸或天冬氨酸等助溶剂，吐温 80 和三醋精等增塑剂，氧化钛和三氧化二铁等着色剂。如果是片剂或丸剂，还可根据需要包以蔗糖、明胶、琼脂、果胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯等糖衣或胃溶性、肠溶性包衣。

- 5 本发明最好的剂型是持续释放药物的缓释剂型。缓释剂型可根据各种方法制成片剂、颗粒剂、微粒剂、胶囊剂。按照常规方法，将油脂类、聚甘油的脂肪酸酯、羟丙基纤维素等包在片剂、颗粒剂、微粒剂、胶囊剂上就可制得缓释制剂。

- 特别好的缓释制剂如日本专利公开公报昭 62-9 号所述。即，各单位制剂  
10 为活性化合物和占单位重量比 50% 以上的单位形成物质的混合物中加入可抑制溶出的物质并造粒而形成的粒状物填入胶囊中形成的胶囊剂或通过常规方法制得的片剂。单位形成物质最好为结晶纤维素。溶出抑制剂可采用不溶于水的高分子物质，例如，丙烯酸系聚合物、共聚物或纤维素衍生物，它们可以是水性悬浮液、水性乳剂、含水有机溶剂的溶液。例如，作为市售品的 Eudragit L  
15 30D-55(甲基丙烯酸共聚物-LD)、Eudragit E 30D(丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物乳液)、Aquacoat ECD-30(乙基纤维素水性悬浮液)等。它们作为溶出抑制剂可直接使用，也可根据需要用水稀释后再使用。

- 坦洛新或其制药学上允许的盐的给药量可考虑给药途径、疾病的症状、给药对象的年龄和性别等根据不同情况作适当决定。经口服用盐酸坦洛新时，  
20 一般成人的有效组分量约为 0.1~0.8mg/日，最好为 0.2~0.4mg/日，这些药物可 1 天 1 次在饭后服用。

此外，本发明的药物在单独使用时能够获得有效作用，它也可以和胆碱激动药物、抗胆碱药或其他中枢神经系统药物同时或在不同时间并用。

## 25 对附图的简单说明

图 1 表示下部尿路症在排尿障碍中的分类情况。

## 实施发明的最佳方式

- 以下，以实施例及试验例为基础对本发明进行更为详细的说明，但本发明  
30 并不仅限于这些实施例。

### 实施例 1

充分混合 5g 盐酸坦洛新和 470g 结晶纤维素，另将水加入 83.3g Eudragit L 30D-55(固形组分为 25g)中达到 500g，将前一混合物加至前一混合物中，用高速搅拌造粒机造粒。所得粒子为球状，粒径为 0.1~1.5mm，大部分粒子的粒

5 径为 0.2~1.0mm。

使所得粒子和滑石粉及硬脂酸镁混合后，填入胶囊中，获得胶囊剂(1 个胶囊中含有 0.2mg 盐酸坦洛新)。

### 实施例 2~6

10 与实施例 1 同样，将按照表 1 所示配方获得的粒子制成胶囊剂。

表 1

实施例 编号	盐酸坦洛新 (g)	结晶纤维素 (g)	Eudragit L 30D-55 (g) (固形组分)
2	5	445	166.6 (50)
3	5	395	333.3 (100)
4	5	482.5	41.7 (12.5)
5	2.5	472.5	83.3 (25)
6	1.25	473.75	83.3 (25)

### 15 实施例 7

充分混合 5g 盐酸坦洛新、420g 结晶纤维素和 50g 硬脂酸镁，在其中加入加水至 83.3g Eudragit L 30D-55(固形组分为 25g)中达到 500g 所得混合物，混合后用离心流动造粒机造粒。所得粒子为球状，粒径为 0.1~1.5mm，大部分粒子的粒径为 0.2~1.0mm。

20 使所得粒子和滑石粉及硬脂酸镁混合后，填入胶囊中，获得胶囊剂(1 个胶囊中含有 0.2mg 盐酸坦洛新)。

### 实施例 8~10

与实施例 7 同样，将按照表 2 所示配方获得的粒子制成胶囊剂。

表 2

实施例 编号	盐酸坦洛新 (g)	结晶纤维素 (g)	硬脂酸镁 (g)	Eudragit L 30D-55 (g) (固形组分)
8	5	460	10	83.3 (25)
9	5	445	25	83.3 (25)
10	2.5	462.5	10	83.3 (25)

## 实施例 11

- 5 使 80g 硬化蓖麻油熔融，在其中分散 10g 盐酸坦洛新和 30g 低取代的羟丙基纤维素，然后，通过喷雾造粒法(spray condyling)使其粉化，充分混合 60g 所得粉末和 440g 结晶纤维素后，在其中加入 500g 水，用离心流动造粒机造粒。

在所得粒子中混入滑石粉和硬脂酸镁，将其装入胶囊中，获得胶囊剂。

## 试验例 1 下部尿路症患者的临床试验(4 周试验)

- 10 在以下条件下，以下部尿路症患者为对象进行临床试验(参考：《排尿障碍临床试验指针》，医学图书出版的第一部前列腺肥大症的评价标准)。

对象：下部尿路症，即，被诊断为下部尿路不伴有明显的器质性或神经性异常的排尿障碍症的患者 4 名(男性 3 名，女性 1 名)。

- 15 试验药物和给药方法：在每天早饭后口服 1 个含有 0.2mg 盐酸坦洛新的胶囊剂。

试验时间：4 周(28 天)。

观察项目：在给药前・给药后对以下项目进行评估・测定。

## (1) 自觉症状的总分

对患者询问以下内容，得出总分。

- 20 1) 残尿感

[排尿后是否觉得有尿未排尽的感觉?]

0：无残尿感，1：几乎无残尿感，2：有时有残尿感，3：2 次中约有 1 次有残尿感，4：经常有残尿感，5：一直有残尿感。

## 2) 2 小时内的排尿

- 25 [排尿后 2 小时内是否必须再次排尿?]

0：无，1：几乎不需要，2：有时，3：2 次中约有 1 次，4：经常需要，5：



一直需要。

3) 尿流是否中断

[在排尿过程中是否出现尿流中断?]

0: 不中断, 1: 几乎不中断, 2: 有时出现中断, 3: 2次中约有1次中断,

5 4: 经常中断, 5: 一直中断。

4) 尿急

[需要忍住尿意时感觉是否难受?]

0: 不难受, 1: 几乎不感觉难受, 2: 有时感到难受, 3: 2次中约有1次感觉难受, 4: 经常感觉难受, 5: 一直感觉难受。

10 5) 尿流的势头

[尿流势头是否较弱?]

0: 不, 1: 几乎不, 2: 有时, 3: 2次中约有1次, 4: 经常, 5: 一直。

6) 排尿时是否费劲

[排尿时是否需要用劲?]

15 0: 不需要, 1: 几乎不需要, 2: 有时需要, 3: 2次中约有1次需要, 4: 经常需要, 5: 一直需要。

7) 夜间排尿次数

[从晚上上床睡觉到早晨起床间有几次排尿?]

0: 0次, 1: 1次, 2: 2次, 3: 3次, 4: 4次, 5: 5次以上。

20 试验前后的观察项目结果如表3所示。

表 3

性别	年龄 (岁)	自觉症状的总分		
		给药前	给药后	变化率(%)
女性	54	15	11	-26.7
男性	69	26	9	-65.4
男性	62	25	13	-48.0
男性	47	26	20	-23.1
平均	58.0	23.0	13.3	-40.8

\*) 变化率(%) = [(给药后的自觉症状总分) - (给药前的自觉症状总分)] / (给药前的自觉症状总分) × 100

## (2)QOL 指数

作为和排尿障碍有关的综合诊断，向患者询问[现在的排尿状况如果今后一直持续，有何感想? ]，0：很满意，1：满意，2：基本满意，3：无所谓，4：不太满意，6：很不满意，以上述情况为基准评估生活质量(QOL)的指标。

其结果是，给药前的4名患者的平均值为4.8，给药后的平均值为3.8，QOL指数平均改善了1分。

从上述结果可看出，盐酸坦洛新能够改善下部尿路症患者的(1)自觉症状总分及(2)QOL指数，可确认其作为下部尿路症的治疗剂有效。

## 10 试验例2 下部尿路症患者的临床试验(12周试验)

在以下条件下，以下部尿路症患者为对象进行临床试验。

对象：下部尿路症，即，被诊断为下部尿路不伴有明显的器质性或神经性异常的排尿障碍症的患者18名(男性15名，女性3名，年龄 $57.2 \pm 14.2$ 岁)。

15 试验药物和给药方法：前4周在每天早饭后口服1个含有0.2mg盐酸坦洛新的胶囊剂。第4周时按照以下4周后的用量标准确定4周后的用药量，其用量是1天1次，在早饭后口服。

[4周后的用量标准]

副作用	第4周时自觉症状总分的变化率	4周后的用量
有	未询问	0.2mg/天
无	自觉症状总分的变化率 $\leq -25.0\%$	
	自觉症状总分的变化率 $\geq -24.9\%$	0.4mg/天

20 试验时间：12周(84天)，但其中的8名男性为4周(28天)。

观察项目：对给药前・给药后的以下各项进行评估・测定。

## (1)自觉症状的总分

和试验例1相同，对以下1)~7)项在给药前后的总分进行观察。

1)残尿感，2)2小时内的排尿，3)尿流是否中断，4)尿急，5)尿流的势头，  
25 6)排尿时是否费劲，7)夜间排尿次数。

## (2)QOL 指数

作为和排尿障碍有关的综合诊断，向患者询问[现在的排尿状况如果今后

一直持续,有何感想? ], 0: 很满意, 1: 满意, 2: 基本满意, 3: 无所谓, 4: 不太满意, 6: 很不满意, 以上述情况为基准评估生活质量(QOL)的指标。

### (3) 机能检查

1) 最大尿流率, 2) 平均尿流率。

5 试验后各观察项目的变化如表 4 所示。

表 4

观察项目		给药 4 周后	给药 12 周后
自觉症状 总分的变化 率	男性	$-43.0 \pm 26.5\%$ (n=15)	$-47.7 \pm 35.6\%$ (n=7)
	女性	$-30.5 \pm 16.9\%$ (n=3)	$-37.4 \pm 26.8\%$ (n=3)
	所有病例	$-40.9 \pm 25.2\%$ (n=18)	$-44.6 \pm 32.1\%$ (n=10)
QOL 指数 的变化量	男性	$-1.6 \pm 1.8$ (n=15)	$-2.9 \pm 1.9$ (n=7)
	女性	$-1.3 \pm 1.2$ (n=3)	$-3.0 \pm 1.7$ (n=3)
	所有病例	$-1.6 \pm 1.7$ (n=18)	$-2.9 \pm 1.7$ (n=10)
最大尿流率 的变化量	男性	$+2.9 \pm 7.4\text{ml/s}$ (n=15)	$+7.8 \pm 4.3\text{ml/s}$ (n=7)
	女性	$+3.8 \pm 1.9\text{ml/s}$ (n=3)	$+6.2 \pm 6.0\text{ml/s}$ (n=3)
	所有病例	$+3.1 \pm 6.7\text{ml/s}$ (n=18)	$+7.3 \pm 4.6\text{ml/s}$ (n=10)
平均尿流率 的变化量	男性	$+1.9 \pm 3.6\text{ml/s}$ (n=15)	$+4.6 \pm 2.2\text{ml/s}$ (n=7)
	女性	$+2.2 \pm 1.8\text{ml/s}$ (n=3)	$+2.1 \pm 2.8\text{ml/s}$ (n=3)
	所有病例	$+2.0 \pm 3.3\text{ml/s}$ (n=18)	$+3.8 \pm 2.5\text{ml/s}$ (n=10)

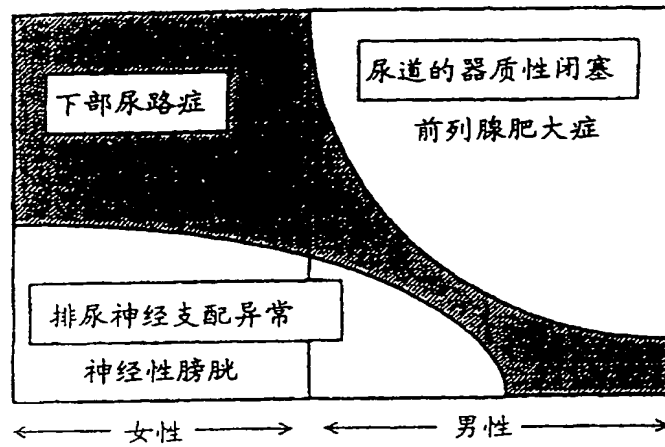
参考《排尿障碍临床试验指针》，本试验的给药 12 周后的结果是综合治疗效果在“有效”以上的有效率为 70.0%。

从上述结果可看出，盐酸坦洛新能够改善下部尿路症患者的(1)自觉症状总分、(2)QOL 指数及(3)机能检查结果，可确认其作为下部尿路症的治疗剂有效。

产业上利用的可能性

本发明提供了临床上有效的优良下部尿路症治疗剂。

&lt;排尿障碍的分类&gt;



图

1

BEST AVAILABLE COPY